

文章编号: 1006-2858(2006) 11-0698-04

肉豆蔻的化学成分

李秀芳¹, 吴立军¹, 贾天柱², 袁子民², 高慧媛¹

(1. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 辽宁中医学院 中药系, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 目的 对未经炮制的肉豆蔻(*Myristica fragrans* Houtt)干燥成熟种仁的乙醇提取物进行化学成分研究。方法 利用多种色谱方法进行成分分离, 根据物理化学性质和波谱学手段对化合物进行结构鉴定。结果 分离得到8个化合物, 分别鉴定为去氢二异丁香酚(dehydrodiisoeugenol, **1**)、利卡灵-B(licarin-B, **2**)、异香草醛(isovanillin, **3**)、肉豆蔻醚(myristicin, **4**)、榄香脂素(elemicin, **5**)、原儿茶酸(protocatechuic acid, **6**)、异甘草素(isoquiritigenin, **7**)、1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-丙醇[1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(4-allyl-2,6-dimethoxyphenoxy)propan-1-ol, **8**]。结论 化合物**3**为首次从肉豆蔻属植物分离得到; 化合物**6**、**7**是首次从肉豆蔻植物中分离得到。

关键词: 肉豆蔻; 肉豆蔻属; 化学成分; 种仁
中图分类号: R 284 **文献标识码:** A

肉豆蔻是肉豆蔻科肉豆蔻属植物肉豆蔻(*Myristica fragrans* Houtt)的干燥成熟种仁, 又名肉果、豆蔻。分布于印度尼西亚、马来西亚、西印度群岛、巴西等地。我国台湾、广东、云南等地有引入栽培品^[1]。肉豆蔻性温, 味辛、微苦, 具有温中行气、涩肠止泻的功效, 用于脾胃虚寒、久泻不止、脘腹胀痛、食少呕吐等症。

现代药理研究表明, 肉豆蔻具有较强的抗菌消炎、镇痛等功效^[1]。肉豆蔻的传统入药方式多以其炮制品入药, 而炮制方法又多见于面煨法、麸煨法、湿纸煨法等^[2]。从肉豆蔻的炮制历史沿革可以看出, 其炮制作用一直是以增效为主, 而近代才得知: 炮制后, 其毒性成分如肉豆蔻醚、黄樟醚等成分的含量减少, 故相应的毒性也就降低, 才提出炮制解毒之说^[3]。为了进一步明确其炮制依据、炮制前后的化学组成的变化规律, 作者在前期工作中, 先后采用薄层扫描、GC-MS等现代研究方法, 对生品肉豆蔻和炮制后的挥发性组分的变化做了对比研究, 得出了有意义的研究结果^[4]。在此基础上, 为进一步明确生品与炮制品的非挥发性组分的异同点, 并为后期工作奠定基础。作者采用硅胶柱色谱、溶剂法等多种分离纯化方法, 对未经炮制的肉豆蔻(*Myristica fragrans* Houtt)干燥成熟种仁(已经过石油醚脱脂处理)的乙醇提

取物进行了化学成分研究。分离得到8个化合物, 通过理化性质和波谱学分析, 并与文献数据相比较, 确定了它们的结构。其中化合物**3**为从肉豆蔻属植物中首次分离得到的化合物, 化合物**6**、**7**是从该种植物中首次分离得到的成分。

1 仪器与材料

柱色谱和薄层色谱用硅胶(青岛海洋化工有限公司), Bruker-ARX-300核磁共振仪(TMS为内标, 瑞士Bruker公司)。

色谱用试剂(分析纯, 市售), 肉豆蔻种仁(购于广西省, 印度进口品, 沈阳药科大学孙启时教授鉴定)。

2 提取分离

肉豆蔻干燥成熟种仁6 kg, 粉碎成小块状, 先用10倍量的石油醚(沸程60~90℃)回流提取3次, 每次2 h, 残渣再用10倍量的体积分数为75%的乙醇溶液回流提取3次, 每次2 h, 提取后, 过滤合并滤液, 回收乙醇, 得稠浸膏150 g, 取100 g经硅胶柱色谱, 以CHCl₃-MeOH为洗脱剂[V(纯氯仿): V(甲醇)=1:1], 分得10个组分, 其中组分1、5、7经反复硅胶柱色谱、溶剂法、薄层制备、Sephadex LH-20等分离纯化方法, 得到化

收稿日期: 2006-02-08

基金项目: 国家“十五”攻关“创新药物和中药现代化”(No. 2001BA 701 A 55-29)资助项目

作者简介: 李秀芳(1979-), 女(汉族), 山西朔州人, 硕士研究生; 高慧媛(1971-), 女(汉族), 河北乐亭人, 副教授,

Tel. 024-23986482, E-mail gaohuiyuan1997@yahoo.com.cn。

化合物 1(1. 8 g)、2(0. 3 g)、3(9. 5 mg)、4(1. 2 g)、5 (5. 3 mg)、6(20. 0 mg)、7(19. 6 mg)和 8(11. 2 mg), 结构式见图 1。

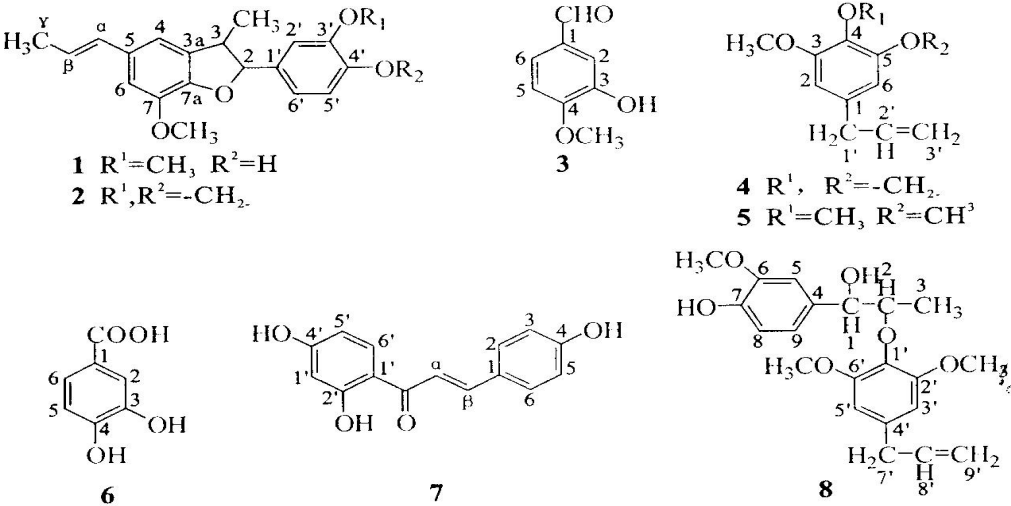


Fig. 1 Structures of compounds 1~ 7

3 结构鉴定

化合物 1: 白色结晶 (石油醚) , mp 134~ 136 ℃(石油醚)。三氯化铁-铁氰化钾反应阳性, 示结构中有酚羟基。¹³C-NMR(CDCl₃, 75 MHz) 谱中, 除了 2 个甲氧基碳信号外, 还有 18 个碳信号, 推测其为木脂素类化合物。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 1. 38(3H, d, J = 6. 8 Hz) 和 3. 45 (1H, dd, J = 6. 8, 9. 4 Hz) 示结构中存在片段 CH₃—CH—, 5. 10(1H, d, J = 9. 4 Hz) 为连氧碳上的质子信号, 1. 87(3H, dd, J = 1. 5, 6. 6 Hz) 和

6. 36(1H, dd, J = 15. 7, 1. 5 Hz) 示结构中存在一丙烯基, 3. 88(6H, s) 为 2 个甲氧基的质子信号, 5. 63(1H, s) 为一活泼质子信号, 6. 88(1H, d, J = 8. 3 Hz)、6. 91(1H, br. d, J = 8. 3 Hz)、6. 97(1H, br. s) 说明苯环上含 ABX 偶合系统, 6. 77(1H, br. s)、6. 79(1H, br. s) 为处于间位上的 2 个芳香质子信号。NMR 数据见表 1, 该化合物的碳氢谱数据与文献[5] 中的去氢二异丁香酚(dehydrodiisoeugenol) 的碳氢谱数据相一致, 故鉴定该化合物为去氢二异丁香酚。

Table 1 NMR spectral data of compounds 1 and 2(CDCl₃)

Position	1		2	
	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
2	5. 10	93. 8	5. 10	93. 4
3	3. 45	45. 6	3. 42	45. 8
3a		133. 2		133. 0
4	6. 77	113. 3	6. 76	134. 3
5		132. 2		132. 2
6	6. 79	109. 2	6. 79	109. 2
7		144. 1		144. 1
7a		146. 6		146. 5
1'		132. 1		134. 3
2'	6. 97	108. 9	6. 93	106. 8
3'		146. 6		147. 9
4'		145. 8		147. 6
5'	6. 88	114. 0	6. 78	108. 0
6'	6. 91	120. 0	6. 88	120. 2
α	6. 36	130. 9	6. 36	130. 9
β	6. 11	123. 5	6. 11	123. 5
γ	1. 87	18. 4	1. 87	18. 4
CH ₃	1. 38	17. 5	1. 38	17. 9
CH ₃ O	3. 88	56. 0	3. 89	55. 9
OCH ₂ O			5. 95	101. 1

化合物 **2**: 白色结晶(石油醚-丙酮), mp 89~90℃(石油醚-乙酸乙酯)。将化合物 **2** 与化合物 **1** 的¹³C-NMR谱数据比较,发现二者很相似,只是化合物 **2** 少了一个甲氧基碳信号,而在 101.1 处存在一个碳信号;结合 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 谱中, δ5.95(2H, s) 的质子信号,推测其结构为化合物 **1** 中的3'-OCH₃ 与4'-OH 环合后,形成亚甲二氧基结构。NMR 数据见表 1,与文献[5]报道的利卡灵-B的碳谱、氢谱数据相一致,故鉴定化合物 **2** 为利卡灵-B(licarin-B)。

化合物 **3**: 白色结晶(石油醚), mp 91~92℃(石油醚), 三氯化铁-铁氰化钾反应阳性,示结构中有酚羟基。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) 谱中, δ_H 3.98(3H, s) 为一甲氧基氢信号,6.20(1H, s) 为一酚羟基质子信号,7.42(1H, br. s)、7.05(1H, d, *J*= 8.5 Hz)、7.44(1H, br. d, *J*= 8.5 Hz) 为苯环上 AMX 偶合系统的 3 个质子信号。¹³C-NMR(CDCl₃, 75 MHz) 谱中, δ 190.9 示结构中有一醛

基。其他碳信号归属为: 56.1(OCH₃)、129.9(C-1)、108.7(C-2)、147.1(C-3)、151.6(C-4)、114.3(C-5)、127.6(C-6)。结合文献[6],推定化合物 **3** 为异香草醛(isovanillin)。该化合物为从肉豆蔻属中首次分离得到。

化合物 **4**: 黄色油状物,¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) 谱中, δ 3.88(3H, s) 为一甲氧基氢信号,5.92(1H, m) 和 5.06(2H, m) 为烯氢质子信号,6.35(1H, br. s) 和 6.38(1H, br. s) 为处于间位上的 2 个芳香质子信号。5.92(2H, s) 结合¹³C-NMR(CDCl₃, 75 MHz) 谱中 δ 101.1 的碳信号示结构中存在一亚甲二氧基。碳谱中除一个甲氧基和一个亚甲二氧基的碳信号外,还剩余 9 个碳信号,示为苯丙素类化合物。经与文献[7]中肉豆蔻醚的碳谱数据相比较,基本一致,故鉴定该化合物为肉豆蔻醚(myristicin)。其¹³C-NMR数据列于表 2。

Table 2 ¹³C-NMR spectral data of compounds **4**, **5**, **7**(acetone *d*₆) and **8**(CDCl₃)

Position	4	5	7	8
1	134.5	136.3	127.6	82.3
2	107.5	105.4	131.8	72.7
3	148.7	153.2	116.8	12.7
4	133.3	135.8	165.7	132.9
5	143.4	153.2	116.8	108.5
6	102.6	105.4	131.8	146.4
7				144.4
8				113.8
9				118.8
1'	40.1	40.5	114.5	136.1
2'	137.3	137.2	167.6	153.5
3'	115.8	116.0	103.8	105.4
4'			161.1	132.0
5'			108.7	105.4
6'			133.3	153.5
7'				40.6
8'				137.0
9'				116.2
α			118.3	
β			145.2	
C=O			192.9	
OCH ₃	56.4	56.1		56.0
		60.9		56.1
		56.1		56.1
—OCH ₂ O—	101.1			

化合物 5: 淡黄色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 中, δ 3. 83(3H, s) 和 3. 85(6H, s) 示结构中有 3 个甲氧基, 6. 41(2H, s) 示结构中含有一个对称结构的取代苯环, 5. 96(1H, m, H-2'), 5. 12(2H, m, H-3') 为烯氢质子信号。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 中, δ 56. 1 和 60. 9 为 OCH_3 的碳信号, 说明结构中存在连三氧取代, 结合剩余还有 9 个碳信号, 示为一个苯丙素类化合物。结合文献[8], 该化合物碳谱数据与榄香脂素的碳谱数据相一致, 故鉴定该化合物为榄香脂素 (elemicin)。其 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据见表 2。

化合物 6: 白色结晶 (氯仿-甲醇), mp 199~201 $^{\circ}\text{C}$ (氯仿-甲醇), 三氯化铁-铁氰化钾反应阳性, 示结构中有酚羟基, 在 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 中, δ 12. 25(1H, s) 为一羧基氢信号, 7. 33(1H, d, $J=1.9$ Hz), 6. 78(1H, d, $J=8.2$ Hz) 和 7. 28(1H, dd, $J=8.2, 1.9$ Hz) 为苯环中一 AMX 偶合系统的 3 个质子信号, 推测其结构可能为原儿茶酸, 与已知对照品原儿茶酸共薄层, 经 3 种不同的展开剂展开, Rf 值均一致, 故鉴定该化合物为原儿茶酸 (protocatechuic acid)。该化合物为首次从肉豆蔻植物中分离得到。

化合物 7: 黄色结晶 (甲醇), mp 172~174 $^{\circ}\text{C}$ (甲醇), 三氯化铁-铁氰化钾反应阳性, 示结构中有酚羟基。三氯化铝反应阳性, 推测其可能为黄酮类化合物。 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{Acetone}-d_6$, 75 MHz) 中, δ 192. 9 说明其可能为一查耳酮。在 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{Acetone}-d_6$, 300 MHz) 中 δ : 6. 37(1H, d, $J=2.3$ Hz)、6. 47(1H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz)、8. 13(1H, d, $J=8.9$ Hz) 为一苯环上 AMX 偶合系统的 3 个质子信号, 7. 75(2H, d, $J=8.6$ Hz, H-2, 6)、6. 94(2H, d, $J=8.6$ Hz, H-3, 5) 为另一苯环上 AA'BB' 偶合系统的 4 个质子信号, 7. 77(1H, d, $J=17.6$ Hz)、7. 79(1H, d, $J=17.6$ Hz) 为 2 个反式偶合的烯氢质子信号, 归属为查耳酮的 α 、 β 位质子, 13. 63(1H, s) 为查耳酮的 2'-OH 质子信号。结合文献[9], 鉴定该化合物为异甘草素 (isoquiritigenin), 为首次从肉豆蔻植物中分离得到。其 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据见表 2。

化合物 8: 白色结晶 (丙酮), 三氯化铁-铁氰化钾反应阳性, 示结构中有酚羟基。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3. 87(6H, s)、3. 89(3H, s) 为 3 个甲氧基氢信号, 6. 67(1H, dd, $J=1.6, 8.2$ Hz)、6. 83(1H, d, $J=8.2$ Hz)、6. 97(1H, d,

$J=1.6$ Hz) 为一苯环上 ABX 偶合系统的 3 个质子信号, 6. 46(2H, s) 为另一对称结构苯环上的质子信号, 1. 12(3H, d, $J=6.4$ Hz)、4. 34(1H, dq, $J=6.4, 2.7$ Hz)、4. 79(1H, d, $J=2.7$ Hz) 示结构中存在片段 $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-$, 且 2 个 CH 均与吸电基团氧相连, 3. 37(2H, d, $J=6.7$ Hz)、5. 98(1H, m, $J=6.7$ Hz)、5. 13(2H, m) 推测存在结构片段 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 中, 除去 3 个甲氧基碳信号, 还有 18 个碳信号, 示结构可能为一个木脂素。该化合物的 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据见表 2, 与文献[10]报道的 1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-2-(4-烯丙基-2, 6-二甲氧基苯氧基)-1-丙醇 1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(4-allyl-2, 6-dimethoxyphenoxy) propan-1-ol 的碳谱数据相一致, 故鉴定该化合物为 1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-2-(4-烯丙基-2, 6-二甲氧基苯氧基)-1-丙醇。

参考文献:

- [1] 《中华本草》编辑委员会. 中华本草: 第七卷 [M]. 上海: 科学技术出版社, 1999. 1599.
- [2] 唐建红. 肉豆蔻炮制述要 [J]. 时珍国医国药, 1999, 10(8): 610.
- [3] 俞永琼. 浅谈肉豆蔻的炮制 [J]. 云南中医中药杂志, 2001, 22(3): 46.
- [4] 贾天柱, 傅宝庆, 袁昌鲁. 肉豆蔻不同炮制品挥发油含量及其化学成分比较 [J]. 中药材, 1992, 15(1): 27-29.
- [5] Raul G, Enriquez, Marco A, et al. Phytochemical investigations of plants of the genus aristolochia. 1. Isolation and NMR spectral characterization of eupomatenoide derivatives [J]. Natural Products, 1984, 47(5): 896-899.
- [6] 苑艳光, 王录全, 吴立军, 等. 刺五加茎的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(5): 325-327.
- [7] Paulo J C, Benevides, Patricia S, Massuo J K. Phenylpropanoids and neolignans from *Piper regnellii* [J]. Phytochemistry, 1999, 52: 339-343.
- [8] Lalith J, Mallika Kumarihamy B M, Nishantha Jayarathna K H R, et al. Antifungal constituents of the stem bark of *Bridelia retusa* [J]. Phytochemistry, 2003, 62: 637-641.
- [9] Shoji Y, Tetsu O, Reiko S, et al. Isoflavan and related compounds from *Dalbergia odorifera* I [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37(4): 979-987.

(下转至第 734 页)

Cloning of the chloramphenicol biosynthesis genes of *Streptomyces venezuelae*-5230

HE Jiar yong¹, YAO Xir sheng¹, Leo. C. Vining²

(1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Biology Department of Dalhousie University, B3H 4J1, Canada)

Abstract: Objective To clone the chloramphenicol biosynthesis genes from *Streptomyces venezuelae*-5230.

Methods The *pabAB* gene fragment of *Streptomyces venezuelae*-5230 was used as a probe, searching for target genes from gene library of *Streptomyces venezuelae*-5230 by colony hybridization. **Results** A 7.5 kb *Bam*HI-*Bam*HI DNA fragment was obtained. Mutants complementation experiments showed that this 7.5 kb DNA segment restored the chloramphenicol (Cm) production of a mutant *cml*-4. Deletion of the 3.5 kb *Nco*I-*Nco*I fragment in the 7.5 kb segment of the wild-type genomic DNA eliminated Cm production. **Conclusions** The 7.5 kb *Bam*HI-*Bam*HI DNA fragment contains the genes necessary for the biosynthesis of chloramphenicol.

Key words: gene cloning; *Streptomyces venezuelae*; chloramphenicol

(上接第 701 页)

[10] Masao H, Sumitra H, Akiko W, *et al.* Studies on dental caries prevention by traditional medicines. X. Antibacterial action of phenolic components from *Mace* against

Streptococcus mutans [J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34 (9): 3885-3893.

Chemical constituents from *Myristica fragrans* Houtt

LI Xir fang¹, WU Li jun¹, JIA Tian zhu², YUAN Zi min², GAO Hui yuan¹

(1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Dept. of Chinese Material Medical, Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract: Objective To isolate and identify the constituents of ethanol extract from *Myristica fragrans* Houtt. **Methods** Compounds were isolated by the silica gel columns, preparative TLC and Sephadex LH-20, and their structures were identified by the physicochemical properties and the spectral analysis. **Results** Eight compounds were obtained and identified as dehydrodiisoeugenol (1), licarir B (2), isovanillin (3), myristicin (4), elemicin (5), protocatechuic acid (6), isosquirigenin (7), 1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-(4-allyl-2,6-dimethoxyphenoxy)propan-1-ol (8). **Conclusions** Compound 3 is obtained from the *Myristica* genus for the first time, and compounds 6 and 7 are isolated from this plant for the first time.

Key words: *Myristica fragrans* Houtt (Myristicaceae); *Myristica* genus; chemical constituents; kernel